Commento a "Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19, Nature 23 ottobre 2020 di Alexis J. Combes et al

doi: 10.1038/s41586-021-03234-7. Epub 2021 Jan 25.

E' ampiamente dimostrato che l'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) può provocare in alcuni individui una sindrome respiratoria acuta grave con effetti pleiotropici e sistemici che non sono invece presenti in molti altri in cui la malattia si manifesta con sintomi più lievi.

Al fine di arrivare a una maggiore comprensione delle cause alla base delle differenze tra fenotipi gravi e lievi nella patologia da COVID-19, lo studio di Alexis J. Combes et al (Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19, Nature 23 ottobre 2020,) ha eseguito un'analisi "monocellulare" sul sangue intero al fine di integrare i contributi di tutti i principali tipi di cellule immunitarie del sangue, inclusi neutrofili, monociti, piastrine, linfociti con le componenti del siero.

Il campione dello studio era rappresentato da 21 pazienti affetti da COVID 19 di cui 11 con forme lievi e10 con forme gravi; 11 soggetti con infezioni polmonari non COVID di cui 6 con forme lievi e 5 con forme gravi e 14 soggetti sani

I pazienti con COVID-19 lieve hanno mostrato un pattern coordinato di espressione di geni stimolati dall'interferone (ISG) in ogni popolazione cellulare, che invece è risultato assente nei pazienti con malattia grave.

Paradossalmente invece, gli individui con COVID-19 grave producevano titoli molto elevati di anticorpi anti-SARS CoV-2 e avevano una carica virale inferiore rispetto agli individui con malattia lieve.

L'esame del siero di tali pazienti con COVID-19 grave ha mostrato che questi pazienti producevano unicamente anticorpi in grado di bloccare funzionalmente la produzione di cellule esprimenti ISG associate, come abbiamo visto, a malattia lieve, attivando circuiti di segnalazione che smorzavano le risposte cellulari agli interferoni.

Per verificare se gli anticorpi nel siero di pazienti con gravi COVID-19 erano effettivamente i responsabili di questa inibizione della risposta IFNα, gli autori hanno pre-adsorbito il siero dei pazienti con sfere di proteina A e proteina G (proteina A / G) per deprivare i sieri di detti anticorpi.

L'effetto ottenuto è stato quello di alleviare il blocco dell'induzione di IFITM3 (master regolatore codificante per la proteina transmembrana 3 che impedisce l'ingresso di virus nel citosol) e di ripristinare la resa totale dei monociti stimolati con interferone.

Lo stesso fenomeno di blocco e un ripristino ottenuto tramite l'assorbimento di anticorpi è stato osservato anche in altre popolazioni, inclusi i linfociti. È probabile dunque che, in considerazione del fatto che le risposte IFN robuste dipendono da un positivo ciclo di feedback dal segnale iniziale del recettore dell'interferone α (IFNAR), la risposta IFN registrata nei linfociti sia in grado di beneficiare di un'amplificazione di Segnalazione IFNAR nei monociti.

A ulteriore conferma del dato una identica inibizione della generazione di popolazioni cellulari ISG + nel siero di pazienti con gravi COVID-19 è stata verificata in una seconda coorte di convalida composta da otto pazienti con COVID-19 lieve-moderato e sei con COVID-19 grave

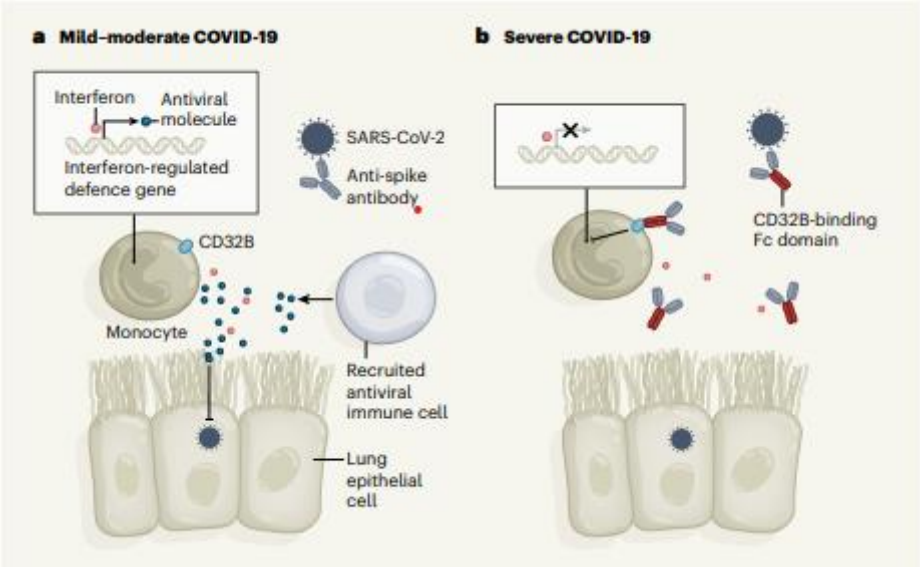
Gli autori inoltre nell'indagare il meccanismo alla base del fenomeno hanno scoperto che il trattamento delle PBMC con anticorpi bloccanti i recettori Fc (CD16, CD64 e CD32) durante la coltura con IFNα era in grado di ripristinare l'induzione di IFITM3 in cellule coltivate con siero di pazienti con COVID-19 grave

Il blocco dei recettori Fc ha ripristinato non solo l'induzione di IFITM3, ma anche quello di altri ISG, come IFI27, ISG15 e MX1.

In conclusione tali risultati, insieme all'assenza di un aumento nelle morti cellulari nelle PBMC coltivate con siero di pazienti con grave COVID-19, suggeriscono che gli anticorpi che sono presente nel siero di pazienti sono responsabili di malattia grave attraverso la segnalazione del recettore FC, che inibisce le risposte trascrizionali di IFNAR

Risposte anticorpali troppo zelanti sono in grado dunque di mettere il sistema immunitario contro sè stesso in molti pazienti con COVID-19, e forse anche in individui con altre infezioni virali.

Gli autori sono convinti che le loro scoperte hanno rivelato potenziali obiettivi per immunoterapie in pazienti con COVID-19 grave per riattivare la difesa virale.

Nella figura tratta dal lavoro di Matteo Gentili & Nir Hacohen (Surprising effects of antibodies in severe COVID, Nature | Vol 591 | 4 March 2021 | 3) di commento al lavoro di Combes et al vengono illustrate le caratteristiche immunologiche dei pazienti con Covid lieve (a) e Covid grave (b)

a) nei casi lievi-moderati di Covid 19, i pazienti producono anticorpi che riconoscono la proteina spike del Virus SARS-CoV-2. I monociti di questi individui esprimono geni che regolano la produzione di interferone. Questi geni codificano per molecole che aiutano la difesa antivirale aumentando le risposte immunitarie o sopprimendo il virus nei siti di infezione, ivi comprese le cellule epiteliali che rivestono i polmoni. Il recettore CD32B, che si trova sui monociti, può smorzare invece le risposte immunitarie se è legato da un'altra proteina.
b) nei casi gravi di COVID-19 i pazienti producono anticorpi anti-spike in cui una regione dell'anticorpo, chiamata dominio Fc, si lega a CD32B. Questa interazione ostacola l'espressione dei geni regolati dall'interferone.